This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.



New 4-((1H-Imidazol-4-yl)piperidin-1-yl)anilide derivatives inhibit sodium/proton exchange - useful in treatment of e.g. hypertension and arrhythmia

Patent Assignee: SYNTHELABO; SANOFI-SYNTHELABO

Inventors; ADLER M; CREMER G; DAUMAS M; DELLAC G; HOORNAERT C; ROUANNET V;

ADLER M A

Patent Family

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
WO 9900379	A1	19990107	WO 98FR1288	A	19980619	199909	B
FR 2765221	Al	19981231	FR 977900	A	19970625	199909	
AU 9882206	A	19990119	AU 9882206	A	19980619	199922	ì
ZA 9805518	A	19990428	ZA 985518	A	19980624	199922	
EP 991639	A1	20000412	EP 98932237	A	19980619	200023	
77 200 10 00 00 00 00 00		' L	WO 98FR1288	A	19980619]	

Priority Applications (Number Kind Date): FR 977900 A (19970625)

Patent Details

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
WO 9900379	A1	F		C07D-401/04	
ES FI GB GE G MN MW MX N	H GM G IO NZ PL	W HU ID IL I PT RO RU S	S IP KE D SE S	G SI SKSL TJ T M	RBY CA CH CN CU CZ DE DK EE C LK LR LS LT LU LV MD MG MK I TR TT UA UG US UZ VN YU ZW
Designated Sta MC MW NL O	ates (Regi	ional): AT BE SE SZ UG ZV	CH CY	DE DK EA ES F	I FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU
EP 991639	A1	F		C07D-401/04	Based on patent WO 9900379
Designated Stank PT RO SE		ional): AL AT	BE CH	CYDE DK ES FI	FR GB GR IE IT LI LT LU LV MK
AU 9882206	A			C07D-401/04	Based on patent WO 9900379
ZA 9805518	A		47	C07D-000/00	
FR 2765221	A1			C07D-401/14	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,

Abstract: WO 9900379 A

4-[(1H-Imidazol-4-yl)piperidin-1-yl]anilide derivatives of formula (I) and their salts are new. R1 = H or 1-4C alkyl; R2 = 1-6 C alkyl, 3-7C cycloalkyl or (3-7C)cycloalkyl(1-5C)alkyl; R3 = -OR4, -O(CH2)n-NR5R6, -NH-C(NH)NH2, -NHC(NH)N(CH3)2, -NR5R6, -NR5(CH2)nNR6R7 or a group of formula (i); X = O, S, -CHR8, -NR8, SO or SO2; m = 1 or 2; n = 2-4; R4-R8 = H, 1-6C alkyl, 3-7C

cycloalkyl, (3-7C)cycloalkyl(1-5C, kyl, phenyl, phenyl(1-6C)alkyl or 5- of membered heteroaryl in which the heteroatoms are O, N or S.

USE - (I) inhibit sodium/proton exchange and are useful in the treatment of arterial and pulmonary hypertension, cardiac arrhythmia, cardiac ischaemia, cardiac infarctus, cardiac insufficiency, angina pectoris, peripheralorgan, lower member, and central nervous system ischaemias, nephropathies, oedema, fibroses and cancers, as well as diseases characterised by hyperplasia and hypertrophia of the heart and blood vessels. They may also be used to protect organs during surgery and organ transplantation. Administrationis oral or and in a daily dosage of 1-1000 mg/kg, 1-4 times daily.

Dwg.0/0

Derwent World Patents Index © 1999 Derwent Information Ltd. All rights reserved. Dialog® File Number 351 Accession Number 12299558



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classificati n internati nale des brevets 6: C07D 401/04, A61K 31/415, C07D

A1

(11) Numéro de publication internationale:

WO 99/00379

(43) Date de publication internationale:

7 janvier 1999 (07.01.99)

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR98/01288

(22) Date de dépôt international:

19 juin 1998 (19.06.98)

(30) Données relatives à la priorité:

97/07900

401/14

25 juin 1997 (25.06.97)

FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SYNTHE-LABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).

(72) Inventeurs; et

- (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CREMER, Gérard [FR/FR]; 35, rue de Sables, F-91420 Morangis (FR). DAUMAS, Marc [FR/FR]; 9, rue Sainte Barbe, 78640 Neauphle-le-Château (FR). ADLER, Marie-Angèle [FR/FR]; 7, rue Leneveux, F-75014 Paris (FR). DELLAC, Geneviève [FR/FR]; 154, rue Lavoisier, F-91420 Morangis (FR). ROUANNET, Véronique [FR/FR]; 35, rue Charles Péguy, F-91120 Palaiseau (FR). HOORNAERT, Christian [BE/FR]; 49, avenue Aristide Briand, F-92160 Antony (FR).
- (74) Mandataire: THOURET-LEMAITRE, Elisabeth; Synthelabo. 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).

(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

- (54) Title: 4-(1H-IMIDAZOL-4-YL)PIPERIDIN-1-YL]ANILIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND APPLICATION IN THERAPY
- (54) Titre: DERIVES DE 4-[(1H-IMIDAZOL-4-YL)PIPERIDIN-1-YL]ANILIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION **EN THERAPEUTIQUE**

(57) Abstract

The invention concerns compounds of formula (I) in which R₁ represents a hydrogen atom or a linear or branched (C1-C4) alkyl group; R2 represents a linear or branched (C1-C6) alkyl, cyclo(C3-C7) alkyl or cyclo(C3-C7)alkyl(C1-C5) alkyl group; R3 represents a -OR4, -NHC(NH)NH₂, -O(CH₂)_nNR₅R₆,-NHC(NH)N(CH₃)₂, -NR₅R₆, -NR₅(CH₂)_nNR₆R₇ group, a group (a), X being selected among the oxygen and sulphur atoms and the -CHR8, $-NR_8$, -SO- and $-SO_2-$ groups; R_4 , R_5 , R_6 , R_7 and R_8 being a hydrogen atom, a linear or branched (C1-C6)alkyl, cyclo (C₃-C₇)alkyl, cyclo(C₃-C₇)alkyl(C₁-C₅)alkyl, phenyl, phenyl(C_1 - C_6)alkyl or heteroaryl group; m = 1 or 2 and n = 12, 3 or 4. The invention is applicable in therapy.

$$\bigcap_{R_3} \bigcap_{NH} \bigcap_{R_1} \bigcap_{N} \bigcap_{N}$$

$$-N$$
 $(CH_2)_n$ (a)

(57) Abrégé

Composés de formule (I) dans laquelle R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-C4)alkyle droit ou ramifié, R2 représente un groupe (C1-C6)alkyle droit ou ramifié, cyclo(C3-C7)alkyle ou cyclo(C3-C7)alkyle(C1-C5)alkyle et R3 représente un groupe -OR4, -O(CH2)nNR5R6, -NHC(NH)NH2, -NHC(NH)N(CH3)2, -NR5R6, -NR5(CH2)nNR6R7, un groupe (a), X étant ch isi parmi les atomes d'oxygène et de soufre et les groupes -CHR8, -NR8, -SO- et -SO2-, R4, R5, R6, R7 et R8 étant un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, cyclo (C_3-C_7) alkyle, cyclo (C_3-C_7) alkyle (C_1-C_5) alkyle, phényle, phényl (C_1-C_6) alkyle ou hétéroaryle, m = 1 ou 2 et n = 2, 3 ou 4. Application en thérapeutique.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	. FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
ΑÜ	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ.	Swaziland
ΑZ	Azerbaldjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave	TM ·	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce		de Macédoine	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	` ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	屸	Israēl	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS .	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NB	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	zw	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun		démocratique de Corée	PL	Pologne		·
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ .	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Sondan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

Dérivés de 4-[(1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]anilide. leur préparation et leur application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des dérivés de 5 4-[(1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]anilide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule (I)

10

$$\bigcap_{R_{3}} \bigcap_{NH} \bigcap_{N} \bigcap_{N}$$

15

dans laquelle

 R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié,

R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo(C₃-C₇) alkyle, soit un groupe cyclo(C₃-C₇) alkyle (C₁-C₅) alkyle et
R₃ représente soit un groupe -OR₄, soit un groupe
-O(CH₂)_nNR₅R₆, soit un groupe -NHC(NH)NH₂, soit un groupe
-NHC(NH)N(CH₃)₂, soit un groupe -NR₅R₆, soit un groupe
-NR₅(CH₂)_nNR₆R₇.

soit un groupe -N X , X étant choisi parmi les $-(CH_2)_m$

30

atomes d'oxygène et de soufre et les groupes -CHR₈, -NR₈, -SO- et -SO₂-, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ étant indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, un groupe (C_1-C_6) alkyle (C_1-C_6)

35 cyclo(C₃-C₇)alkyle, un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle(C₁-C₅) alkyle, un groupe phényle, un groupe phényl(C₁-C₆)alkyle ou un groupe hétéroaryle de 5 à 6 côtés, les hétéroatomes étant choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre et d'azote, m est égal à 1 ou 2 et n est égal à 2, 3 ou 4,

à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides. pharmaceutiquement acceptables.

Selon l'invention les composés préférés sont ceux pour lesquels

 R_1 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, R_2 représente soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe $cyclo(C_3-C_7)$ alkyle, et

R₃ représente soit un groupe -OR₄, soit un groupe

10 $-O(CH_2)_nNR_5R_6$, soit un groupe $-NHC(NH)NH_2$, soit un groupe $-NHC(NH)N(CH_3)_2$, soit un groupe $-NR_5R_6$, soit un groupe

parmi l'atome d'oxygène et les groupes -CHR $_8$, -NR $_8$, R $_4$, R $_5$, R $_6$, R $_7$ et R $_8$ étant indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un groupe (C $_1$ -C $_6$) alkyle droit ou

20 ramifié, un groupe phényle, un groupe phényl(C₁-C₆)alkyle ou un groupe hétéroaryle de 5 à 6 côtés, l'hétéroatome étant un atome d'azote, m est égal à 1 ou 2 et n est égal à 2, 3 ou 4,

à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides 25 pharmaceutiquement acceptables.

Les composés particulièrement préférés sont ceux pour lesquels R_1 représente un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié,

30 R_2 représente soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo (C_3-C_7) alkyle, et R_3 représente soit un groupe -NHC(NH)NH₂, soit un groupe

-NR₅(CH₂)_nNR₆R₇, soit un groupe — N
$$X$$
 X étant ur 35

groupe $-NR_8$, R_5 , R_6 , R_7 et R_8 étant indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, m=1 ou 2 et n=2, 3 ou 4, à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceu-

tiquement acceptables.

Les composés de choix sont choisis parmi le 3-[(cyclopropylcarbonyl) amino] -N-[2-(diméthylamino) éthyl] -4-[4-(5-5 méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, le 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino)butyl]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, le N-(aminoiminométhyl)-3-[(2,2-diméthyl-1-oxopropyl) amino]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl] 10 benzamide, le N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5-[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl]phényl]-3méthylbutanamide, le N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4yl)pipéridin-1-yl]-5-[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl] phényl]cyclopropanecarboxamide, le N-[2-(diméthylamino) 15 éthyl] -3-[(2,2-diméthyl-1-oxopropyl)amino] -4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, le N-(aminoiminométhyl) -3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-(5-méthyl-1Himidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide et le 3-[(cyclopropylcarbonyl) amino] -N-[2-(méthylamino) éthyl] -4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, 20 à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon les procédés illustrés dans les schémas l et 2 ; dans ces schémas le groupe $-C(C_6H_5)_3$ représente un groupe protecteur triphénylméthyle (groupe trityle).

Pour préparer les composés de formule (Ia) et (Ib), on fait réagir un composé de formule (II) dans laquelle Hal représente un atome d'halogène avec un alcool de formule ROH dans laquelle R représente un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié et on obtient un composé de formule (III) que l'on fait réagir avec un composé de formule (IV) dans laquelle R₁ est tel que défini précédemment, dans un solvant aprotique comme le diméthylformamide en présence d'une base comme la N,N-diisopropyléthylamine, pour obtenir

un composé de formule (V) que l'on traite par du chlorure

de triphénylméthyle dans un solvant tel que le

(Ib)

dichlorométhane en présence d'une base comme la N-méthylmorpholine pour préparer un composé de formule (VI) que
l'on soumet à une hydrogénation catalytique et on obtient
un composé de formule (VII) que l'on fait réagir avec un
composé de formule R₂COHal dans laquelle Hal représente un
atome d'halogène et R₂ est tel que défini précédemment et
on obtient un composé de formule (VIII).
Ensuite si on veut préparer un composé de formule (Ia) qui
correspond à un composé de formule (I) dans laquelle R₃

correspond à un composé de formule (I) dans laquelle R₃

10 représente un groupe -OR₄, R₄ étant un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆) alkyle droit ou ramifié alors on déprotège le noyau imidazole du composé de formule (VIII) correspondant dans des conditions classiques connues de l'homme du métier puis on réalise éventuellement une hydrolyse de la fonction ester.

Si on veut préparer un composé de formule (Ib) qui correspond à un composé de formule (I) dans laquelle R₃ représente soit un groupe -NHC(NH)NH₂, soit un groupe -NHC(NH)N(CH₃)₂, alors on fait réagir le composé de formule (VIII) correspondant avec un composé de formule H₂NC(NH)N(R₉)₂ dans laquelle R₉ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle pour obtenir un composé de formule (XI) dont on déprotège le noyau imidazole dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

25

35

Lorsqu'on veut obtenir un composé de formule (Ic) qui correspond à un composé de formule (I) dans laquelle R₃ représente soit un groupe -OR₄ (R₄ étant un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle, cyclo(C₃-C₇)alkyle(C₁-C₅)alkyle, phényle, phényl(C₁-C₆)alkyle ou hétéroaryle de 5 à 6 côtés les hétéroatomes étant choisis parmi les atomes d'oxygène de soufre et d'azote), soit un groupe -O(CH₂)_nNR₅R₆, soit un groupe -NR₅R₆, soit un groupe -NR₅R₆, soit un étant tels que définis précédemment),

soit un groupe -N X X étant choisi parmi les $(CH_2)_m$

atomes d'oxygène et de soufre et les groupes -CHR8, -NR8,

10

-SO- et -SO₂- et R₈ et m étant tels que définis précédemment, alors on procède selon le schéma 2.

On traite le composé de formule (VIII) correspondant en milieu basique et on obtient un composé de formule (IX) que l'on fait réagir avec un composé de formule R₃H (R₃ étant tel que défini ci-dessus) dans un solvant aprotique comme le diméthylformamide en présence de 1,1'-carbonyldiimidazole pour préparer un composé de formule (X) dont on déprotège le noyau imidazole dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

Dans une variante selon l'invention, on peut préparer les composés de formule (Ic) en faisant réagir les composés de formule (Ia) correspondants dans laquelle R3 représente un groupe -OR4, R4 étant un atome d'hydrogène, avec un composé de formule R3H dans un solvant aprotique comme le diméthylformamide en présence d'un base comme la N,N-diisopropyléthylamine et de 1,1'-carbonyldiimidazole puis en réalisant une déprotection du noyau imidazole dans des conditions classiques connues de l'homme du métier.

Les composés de départ sont décrits dans la littérature ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme de métier.

Ainsi la préparation des composés de formule (IV) est décrite dans la demande de brevet européen EP 0507650.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la limiter. Les micro-analyses et les spectres IR, RMN et de masse confirment la structure des composés obtenus. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du tableau donné plus loin qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Les rapports (x:y) correspondent au rapport (acide:base).

Schéma 2

ROOC

NH

R1

$$C(C_6H_5)_3$$
 $C(C_6H_5)_3$
 $C(C_6H_5)_3$

Exemple 1 (composé n° 11)

N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5-[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl]phényl]cyclopropanecarboxamide

- 1.1. acide 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl] benzoate de méthyle
 - 1.1.1. 3-amino-4-[4-(5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1Himidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle
- 10 a) 4-fluoro-3-nitrobenzoate de méthyle
 On met 5 g (27 mmoles) d'acide 4-fluoro-3-nitrobenzoique en
 solution dans 50 ml de méthanol, on ajoute à la température
 ambiante 7,88 ml (108 mmoles) de chlorure de thionyle et on
 chauffe le mélange pendant 2 heures à la température de
 15 reflux. On évapore le milieu réactionnel à sec et on reprend
 le résidu par 150 ml de dichlorométhane. On lave
 successivement par 2 fois 10 ml d'une solution aqueuse
 saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis par 50 ml d'eau
 et on sèche sur sulfate de magnésium.
- 20 On obtient 5,37 g de produit.

Rendement = 91 %

Point de fusion = 70 °C

- b) 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3nitrobenzoate de méthyle
- On met en suspension dans un mélange de 10 ml de dichlorométhane et de 2 ml de diméthylformamide, 2,38 g (10 mmoles) de dichlorhydrate de 4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridine auxquels on ajoute 6,89 ml (40 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine. On refroidit le mélange à 5 °C et on ajoute goutte à goutte 1,9 g (10 mmoles) de 4-fluoro-3-nitrobenzoate de méthyle en solution dans 5 ml de dichlorométhane. On laisse la température du mélange revenir à 0 °C puis on agite pendant 3 heures à cette température. On lave le milieu réactionnel avec 3 fois 10 ml d'eau, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore les solvants.
 - Après trituration dans l'éther, on obtient 2,2 g de produit sous forme d'une poudre beige.

Rendement = 67 %

Point de fusion = 108 °C

c) 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-nitrobenzoate de méthyle

On met en suspension dans 190 ml de dichlorométhane à la température ambiante 20 g (58 mmoles) de 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-nitrobenzoate de méthyle, on ajoute 9,6 ml (87 mmoles) de N-méthylmorpholine puis 16,44 g (64 mmoles) de chlorure de trityle. On agite le mélange pendant 48 heures à la température ambiante et on ajoute 200 ml de dichlorométhane. On lave par 2 fois 150 ml d'eau.

10 On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore à sec. On cristallise le résidu obtenu dans l'éther. On obtient 27 g de produit.

Rendement = 79 %

Point de fusion = 228 °C

15

À.

30

d) 3-amino-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1Himidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle

Dans 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 10 g
(17,02 mmoles) de 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1Himidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-nitrobenzoate de méthyle et
une suspension de Nickel de Raney. On agite le mélange sous
atmosphère d'hydrogène jusqu'à décoloration de la solution
surnageante, on filtre et on évapore le solvant. On triture
le résidu dans l'éther glacé et on filtre.

25 On obtient 9,74 g de produit.

Rendement = 95 %

Point de fusion = 260 °C

1.1.2. 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle

On met en suspension dans 255 ml de dichlorométhane 25 g
(45 mmoles) de 3-amino-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1Himidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle et on
35 refroidit le mélange à 0 °C sous azote. On ajoute 3,74 g
(47 mmoles) de pyridine puis goutte à goutte 4,94 g
(47 mmoles) de chlorure de cyclopropanecarbonyle et on agite
le milieu réactionnel pendant 1 heure à cette température. On
laisse le mélange revenir à la température ambiante, on

ajoute 200 ml de dichlorométhane puis on lave par 2 fois 150 ml d'eau. On sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec. On reprend le résidu dans l'éther, on filtre et on sèche.

5 On obtient 25,8 g de produit. Rendement = 91,9 %

10

1.1.3. acide 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl] pipéridin-1-yl]benzoïque

On met en suspension dans 150 ml de méthanol 13 g (20,8 mmoles) de 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1vl]benzoate de méthyle, on ajoute 62,42 ml d'une solution aqueuse de soude 1 M (62,42 mmoles) et on chauffe à la température de reflux pendant 3,5 heures. On laisse le mélange pendant une nuit à la température ambiante, on ajoute 400 ml d'eau et on évapore le méthanol. On acidifie à pH 4 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3 M, on filtre et on sèche le composé obtenu à 50 °C.

On obtient 12,1 g de produit. Rendement = 95 % Point de fusion = 237 °C

25 1.2. N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5-[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl]phényl]cyclopropanecarboxamide

On met en suspension dans 100 ml de dichlorométhane 2,2 g (3,6 mmoles) d'acide 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-[5-30 méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1yl]benzoique, on ajoute 1,4 ml (8 mmoles) de N, N-diisopropyléthylamine puis on refroidit le mélange à 0 °C. On ajoute alors 0,52 ml (4,6 mmoles) de N-méthylpipérazine en solution dans 30 ml de dichlorométhane, on poursuit

l'agitation à cette température pendant 15 minutes puis on 35 ajoute 2,4 g (4,6 mmoles) de benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate. On laisse la température du mélange remonter à la température ambiante pendant une nuit, on ajoute 100 ml de dichlorométhane et on lave la phase organique avec successivement 50 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 8 %, 100 ml d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 15 % puis 50 ml d'une solution aqueuse de chlorure de sodium à 30 %. On filtre et on sèche sur sulfate de magnésium. ON filtre et on évapore à sec. On reprend le résidu dans 100 ml d'éther et on l'essore.

On obtient 2,1 g de dérivé tritylé que l'on reprend dans 57,6 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 60 ml d'eau et 60 ml d'acide acétique puis on chauffe pendant 3 heures à 80 °C. On évapore le milieu réactionnel, on reprend le résidu dans l'éther et on essore. On purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (90:12:1).

15 On obtient 1,12 g de produit après cristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Rendement = 69 %
Point de fusion = 188 °C

Exemple 2 (composé n° 2)

4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle

2.1. 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle

Sous azote, on met 6,3 g (10,62 mmoles) de 3-amino-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzoate de méthyle en suspension dans 55 ml de

30 dichlorométhane et on refroidit le mélange à 0-5 °C. On ajoute alors 0,95 ml (11,74 mmoles) de pyridine et 1,16 ml (11,15 mmoles) de chlorure de butyryle puis on poursuit l'agitation pendant 1 heure à 0-5 °C. On laisse revenir la température du mélange à la température ambiante et on agite pendant une nuit à cette température. On ajoute 90 ml de dichlorométhane, on lave avec 2 fois 80 ml d'eau et on sèche sur sulfate de magnésium. On filtre et on évapore à sec. On obtient 6,5 g de produit sous forme d'un composé amorphe. Rendement = 98 %

Rendement = 82 %

15 Point de fusion = 166-170 °C

20

Exemple 3 (composé n° 1) acide 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoïque

On solubilise 2,9 g (7,87 mmoles) de 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoate de méthyle dans 50 ml de méthanol, on ajoute 0,630 g (15,74 mmoles) de soude et on chauffe le mélange à la température de reflux pendant 2 heures. On évapore le méthanol, on reprend le résidu par 70 ml d'eau et on ajuste le pH à 6,5 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3 N. On filtre et on sèche sous vide à 60 °C.

On obtient 2,68 g de produit.

30 Rendement = 92 %
Point de fusion = 291 °C (fusion avec décomposition)

Exemple 4 (composé n° 6)

N-{2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]butanamide

Méthode A

- A.4.1. acide 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1Himidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)
 amino]benzoique
- On met 12 g (19,46 mmoles) de 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylmé-thyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino] benzoate de méthyle en suspension dans 120 ml de méthanol, on ajoute 38,93 ml (38,93 mmoles) d'une solution aqueuse de soude 0,1 N et on porte le milieu réactionnel à la
- 15 température de reflux pendant 2 heures. On évapore le méthanol, on refroidit le mélange à 0-5 °C, on l'acidifie à pH 4 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 3 N et on laisse le milieu réactionnel pendant une nuit à cette température. On filtre, on essore et on sèche sur pentoxyde de phosphore sous vide à 70 °C.

On obtient 10,75 g de produit.

Rendement = 90 %

A.4.2. N-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-5-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl] butanamide

Sous azote on met 1,5 g (2,45 mmoles) d'acide 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]benzoique en suspension dans 10 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,44 mg (2,69 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazole et on chauffe le mélange à 40 °C

1,1'-carbonyldiimidazole et on chauffe le mélange à 40 °C pendant 2 heures. On ajoute ensuite 0,208 g (2,45 mmoles) de pipéridine et on laisse le mélange pendant une nuit à 80 °C. On évapore le diméthylformamide, on reprend le résidu par

35 100 ml de dichlorométhane puis on lave par 2 fois 35 ml d'eau. On sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (95:5).

On obtient 1,0 g de produit.

Rendement = 60 %

 $N-[2-[4-(5-m\acute{e}thyl-1H-imidazol-4-yl)pip\acute{e}ridin-1-yl]-$ A.4.3. 5-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]butanamide 5 On solubilise 1 g (1,47 mmoles) de N-[2-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl) -1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-5-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]butanamide dans 25 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 25 ml d'eau et 50 ml d'acide acétique puis on chauffe à la température de reflux pendant 10 2 heures. On évapore le milieu réactionnel et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane: méthanol (90:10). On obtient 0,3 g de produit après cristallisation dans l'éther. 15

Rendement = 54 %
Point de fusion = 139-141,5 °C

Point de fusion = 139-141,5 °C

Méthode B

20

Sous azote, on met en suspension 0,7 g (1,89 mmoles) d'acide 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1oxobutyl) amino] benzoïque en suspension dans 7 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,34 g (2,08 mmoles) de 25 1,1'-carbonyldiimidazole et on chauffe le mélange à 60 °C pendant 2 heures. On laisse la température du milieu réactionnel redescendre à 40 °C, on ajoute 0,16 g (1,89 mmoles) de pipéridine et on chauffe le mélange à 85 °C pendant 2 heures. On évapore le diméthylformamide, on reprend 30 le résidu dans l'éther et on le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane: méthanol (90:10). On rassemble les fractions adéquates, on évapore à sec et on recristallise dans un mélange eau: méthanol (1:1). On filtre et on sèche sous vide 35 sur pentoxyde de phosphore. On obtient 0,215 g de produit. Rendement = 26 %

Exemple 5 (composé n° 4)

4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]-N-(phénylméthyl)benzamide

5 5.1 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]
pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]-N-(phénylméthyl)
benzamide

Sous azote on met 1,5 g (2,44 mmoles) d'acide 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1oxobutyl) amino] benzoïque en suspension dans 9 ml de diméthylformamide, on ajoute 0,44 g (2,69 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazole et on chauffe le mélange à 60 °C pendant 2 heures. On laisse la température du milieu réactionnel revenir à 50 °C et on ajoute 0,26 g (2,44 mmoles) de phénylméthylamine puis on chauffe à 80 °C pendant une nuit. On évapore à sec, on reprend le résidu par 100 ml de dichlorométhane et on lave successivement par 40 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique 0,1 M puis par 40 ml d'eau. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en 20 éluant par un mélange dichlorométhane: méthanol (95:5). On obtient 1,55 g de produit. Rendement = 90 %

5.2. 4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]-N-(phénylméthyl)benzamide

On solubilise 1,55 g (2,21 mmoles) de 4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]-3-[(1-oxobutyl)amino]-N-(phénylméthyl)benzamide dans 35 ml de

10 tétrahydrofurane, on ajoute 35 ml d'eau et 70 ml d'acide acétique puis on chauffe à la température de reflux pendant 3 heures. On évapore le milieu réactionnel et on purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol (90:10). On rassemble les fractions, on évapore à sec et on laissse cristalliser dans un mélange méthanol:eau. On filtre et on sèche sous vide sur pentoxyde de phosphore à 60 °C.

On obtient 0,455 g de produit.

Rendement = 45 %

Point de fusion = 233-235 °C

Exemple 6 (composé nº 16a)

3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino)éthyl]-4[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide

- 6.1. 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino) éthyl]-4-[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzamide
- On met en suspension dans 50 ml de diméthylformamide anhydre
 8 g (13,08 mmoles) d'acide 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4[4-[5-méthyl-1-(triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin1-yl]benzoïque. On place le mélange sous azote, on ajoute
 2,8 g (17 mmoles) de carbonyldiimidazole et on chauffe à
 40 °C pendant 2,5 heures. On ajoute 1,2 g (13,08 mmoles) de
 N,N-diméthyléthylènediamine puis on chauffe le mélange
 pendant 2,5 heures à 80 °C. On évapore le solvant, on reprend
 le résidu dans de l'eau et on filtre. On purifie le résidu
 par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant
 20 par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (90:10:1).
 On obtient 7,6 g de produit.
 Rendement = 85 %
- 25 6.2. 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino) éthyl]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide

On solubilise 2,3 g (3,38 mmoles) de 3-[(cyclopropyl-carbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino) éthyl]-4-[4-[5-méthyl-1-30 (triphénylméthyl)-1H-imidazol-4-yl]pipéridin-1-yl]benzamide dans un mélange de 50 ml de tétrahydrofurane et 50 ml d'eau et on ajoute 100 ml d'acide acétique glacial. On chauffe le mélange à la température de reflux pendant 2 heures puis on évapore les solvants. On purifie le résidu par

ohromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange dichlorométhane:méthanol:ammoniaque (90:10:1). On évapore et on reprend le résidu par du dichlorométhane. On filtre, on évapore et on cristallise le produit dans l'éther. On filtre et on sèche sous vide.

On obtient 1,43 g de produit.

Rendement = 96 %

M +H = 439

2 H C #

Exemple 7 (composé n° 16b)

chlorhydrate de 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2(diméthylamino)éthyl]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4yl)pipéridin-1-yl]benzamide (2:1)

On solubilise 0,8 g (1,82 mmoles) de 3-[(cyclopropyl-carbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino)éthyl]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide dans 10 ml de dichlorométhane et on ajoute 2 ml d'une solution 1,75 M d'éther chlorhydrique. On évapore, on cristallise dans 1'éther et on filtre. On reprend le résidu dans 25 ml d'isopropanol puis on rince à l'éther.

On obtient 0,67 g de dichlorhydrate.

Rendement = 72 %

M + H = 439

	(I)	٠
	R-	\
, R ₂	Tr. I	
	-E	
•	0	

					Doint de finaion (of)
			ſ	[0]	FOTIIC de tagroii (c)
°Z	R ₁	R_2	K ₃	מעד	On M+H
F43 1	-CH3	-C ₃ H ₇	но-	ı	291 (d)
- C.	-CH3	-C ₃ H ₇	-0CH ₃	1	166-170
1 m	HH-	-C ₃ H ₇	-NHCH ₃	1	138-144
,	,) III		
4	-CH3	-C3H7	HAN	ı	233-235

14

Point de fusion (°C) ou M+H	N.D.	139-141,5	123-129	N.D.	120 (d)	240 (d)	188	130 (d)
Sel	1	ı		l	1 •		1	fum.
R3	O_N_	$\left\langle \bigcap_{N-} \right\rangle$	—N—CH ₃	$\left\langle \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \right\rangle_{N-}$	$-N \bigvee_{N-CH_3}$	$\left\langle \begin{array}{c} \\ \\ \end{array} \right\rangle$	-N N-CH ₃	N N
R ₂	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	-сн2сн (сн3)2	-сн2сн (сн3) 2	(c(C ₃ H ₇))	-c(C ₃ H ₇)	-c(C ₃ H ₇)
R_1	-СН ₃	-CH3	-CH ₃	-CH ₃	: CH3	-CH3	-CH3	-CH ₃
٥N	5	9	7	8	6	10	11	12
,		# + # + # + # + # + # + # + # + # + # +	[4 E]	=	x <	. J	Example.	

で

ر رابر

	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,								· ·		—
Point de fusion (°C) ou M+H	233-237	236-241,5	425	439	439	438	465	467	440	455	426
sel	•	ı	chlor. (2:1)	-	chlor. (2:1)	-	1	l	ı	ı	ı
R3		-NHC (NH) NH ₂	-NH (CH ₂) ₂ NHCH ₃		-NH (CH ₂) ₂ N (CH ₃) ₂	-NHC (NH) N (CH ₃) $_2$	N CH3	-NH (CH ₂) 4N (CH ₃) 2	-0 (CH2)2N (CH3)2	$-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$	-NHC (NH) NH ₂
R ₂	- c (C ₃ H ₇)	-c(C ₃ H ₇)	- c (C ₃ H ₇)		-c(C ₃ H ₇)	-c(C ₃ H ₇)	-c(C ₃ H ₇)	- c (C ₃ H ₇)	-c(C ₃ H ₇)	-с (сн ₃) ₃	-с(сн ₃) ₃
R ₁	-CH ₃	-CH ₃	- CH ₃		- CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH3	-CH3
° N	13	14	15	16a	7	17	18	19	20	21	22

せのかんべん

Point de fusion (°C) ou M+H	369
Sel	ı
R ₃	НО-
R2	-c(C ₃ H ₇)
R ₁	-CH ₃
°N	23

"fum." représente un fumarate et "chlor." un chlorhydrate ; les rapports entre parenthèses représentent le rapport (acide:base) ; l'absence de toute mention signifie que le composé dans la colonne "Point de fusion ou M+H", (d) correspond à une fusion avec décomposition ; point de dans la colonne " R_2 ", $-c(C_3H_7)$ représente un groupe cyclopropyle, fusion pour les composés 1 à 14 et M+H pour les composés 15 à 23 est sous forme de base, dans la colonne "Sel",

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence leurs propriétés inhibitrices de l'échangeur sodium/proton et leur intérêt comme substances à activité thérapeutique.

5

10

Ainsi, les composés de l'invention ont été soumis à un test d'inhibition du gonflement des plaquettes sanguines de lapin en milieu acide selon la méthode de Grinstein et al. (In Methods in Enzymology, Fleisher S. And Flusher B., Vol 173, pp 777-790, Academic Press Inc., 1984).

On prélève par ponction cardiaque du sang sur des lapins Néo-Zélandais, en utilisant un anticoagulant citratedextrose. On obtient le plasma riche en plaquettes (PRP) par centrifugation à 1200 rpm pendant 20 minutes à la température ambiante. Après mesure du volume moyen plaquettaire initial , on incube une fraction aliquote de PRP pendant 20 minutes dans un milieu propionate de sodium/acide propionique (140 mM) contenant du chlorure de 20 potassium (1 mM), du chlorure de magnésium (1 mM), du glucose (10 mM) le tout tamponné par de l'Hepes (20 mM) à pH 6,7 et dont l'osmolarité est d'environ 300 mosm/l. L'acide propionique diffuse dans les plaquettes où il se dissocie, provoquant une acidification intra-cellulaire et 25 une activation de l'antiport sodium/proton. L'influx d'ions sodium s'accompagne d'une capture d'eau qui provoque le gonflement des plaquettes. La mesure du volume moyen plaquettaire à la fin de l'incubation, diminuée du volume moyen plaquettaire initial, permet d'estimer le gonflement maximal des plaquettes. On ajoute les produits à tester au milieu d'incubation d'acide propionique aux concentrations voulues, avant l'addition de PRP. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'inhibition du gonflement maximum permettant de calculer la CI50 ou concentration inhibant de 35 50% le gonflement maximum. Dans ce test, les CI₅₀ des composés les plus intéressants

A ce titre ils peuvent être utilisés dans le traitement et

de l'invention sont inférieures à 10 μ M.

30

la prévention de différentes formes de pathologies telles que l'hypertension artérielle et pulmonaire, l'arythmie cardiaque, l'ischémie cardiaque, l'infarctus cardiaque, l'insuffisance cardiaque et l'angine de poitrine, les ischémies des organes périphériques, des membres inférieurs et du système nerveux central, les néphropathies, les oedèmes, les fibroses et les cancers, ainsi que les maladies caractérisées par des hyperplasies et hypertrophies des vaisseaux ou du coeur.

10 Ils peuvent aussi être utilisés pour la protection des organes dans les opérations de chirurgie ou de transplantation d'organe.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés seuls ou en association avec d'autres substances telles que les nitrates, les antagonistes du calcium, les bêta-bloquants, les antithrombotiques, les thrombolytiques, les salicylates.

A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration orale ou parentérale, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables, etc. en association avec des excipients convenables. Ces formes sont dosées pour permettre une administration de 1 à 1000 mg/kg de 1 à 4 fois par jour.

Ils peuvent également être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration transdermique ou sublinguale.

Revendications

1. Composés de formule (I)

5

10

dans laquelle

15 R₁ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié, R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle, soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle et

20 R_3 représente soit un groupe $-OR_4$, soit un groupe $-O(CH_2)_nNR_5R_6$, soit un groupe $-NHC(NH)NH_2$, soit un groupe $-NHC(NH)N(CH_3)_2$, soit un groupe $-NR_5R_6$, soit un groupe $-NR_5(CH_2)_nNR_6R_7$.

25 soit un groupe —N X, X étant choisi parmi les $(CH_2)_m$

atomes d'oxygène et de soufre et les groupes -CHR₈, -NR₈, -SO- et -SO₂-, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ étant indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle, un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle (C₁-C₅)alkyle, un groupe phényle, un groupe phényl (C₁-C₆)alkyle, ou un groupe hétéroaryle de 5 à 6 côtés les hétéroatomes étant choisis parmi les atomes d'oxygène, de soufre et d'azote, m est égal à 1 ou 2 et n est égal à 2, 3 ou 4, ainsi que leurs sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que
 R₁ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié,
 R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié,
 soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle, et
 R₃ représente soit un groupe -OR₄, soit un groupe
 -O(CH₂)_nNR₅R₆, soit un groupe -NHC(NH)NH₂, soit un groupe
 -NHC(NH)N(CH₃)₂, soit un groupe -NR₅R₆, soit un groupe

parmi l'atome d'oxygène et les groupes -CHR₈, -NR₈, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ étant indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, un groupe phényle, un groupe phényl (C₁-C₆)alkyle ou un groupe hétéroaryle de 5 à 6 côtés, l'hétéroatome étant un atome d'azote, m est égal à 1 ou 2 et n est égal à 2, 3 ou 4, à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides

pharmaceutiquement acceptables.

- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 caractérisés en ce que R₁ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié, R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle, et R₃ représente soit un groupe -NHC(NH)NH₂, soit un groupe
- -NR₅(CH₂)_nNR₆R₇, soit un groupe N \times X étant un (CH₂)_m groupe -NR₈, R₅, R₆, R₇ et R₈ étant indépendamment les uns

des autres, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, m=1 ou 2 et n=2, 3 ou 4, à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

4. Le 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino)

éthyl]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl] benzamide, le 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(diméthylamino)butyl]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, le N-(aminoiminométhyl)-3-[(2,2-diméthyl-1-5 oxopropyl) amino] -4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl) pipéridin-1-yl]benzamide, le N-[2-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl) pipéridin-1-yl]-5-[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl] phényl] -3-méthylbutanamide, le N-[2-[4-(5-méthyl-1Himidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]-5-[(4-méthylpipérazin-1-yl) carbonyl]phényl]cyclopropanecarboxamide, le N-[2-(diméthyl-10 amino) éthyl] -3-[(2,2-diméthyl-1-oxopropyl) amino] -4-[4-(5méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, le N-(aminoiminométhyl)-3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-4-[4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide et le 3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-N-[2-(méthylamino)éthyl]-4-15 [4-(5-méthyl-1H-imidazol-4-yl)pipéridin-1-yl]benzamide, à l'état de base libre ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables.

20 5. Procédé de préparation des composés de formule (Ia) selon la revendication 1

dans laquelle R₁ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄) alkyle droit ou ramifié, R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo(C₃-C₇) alkyle, soit un groupe cyclo(C₃-C₇) alkyle (C₁-C₅) alkyle et R₄ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₆) alkyle droit ou ramifié, procédé caractérisé en ce que l'on déprotège le noyau imidazole d'un composé de formule (VIII)

5

15

25

dans laquelle R représente un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié pour obtenir un composé de de formule (Ia) dans laquelle R_4 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié puis que l'on réalise si nécessaire une hydrolyse de la fonction ester pour obtenir un composé de formule (Ia) dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène.

6. Procédé de préparation des composés de formule (Ib) selon la revendication 1

dans laquelle R₁ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C₁-C₄)alkyle droit ou ramifié, R₂ représente soit un groupe (C₁-C₆)alkyle droit ou ramifié, soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle, soit un groupe cyclo(C₃-C₇)alkyle

(C₁-C₅)alkyle et R₉ représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle, procédé caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (VIII)

35

$$ROOC \longrightarrow NH$$
 R_1
 $C(C_6H_5)_3$

(VIII)

dans laquelle R représente un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié et R_2 représente soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe $\operatorname{cyclo}(C_3-C_7)$ alkyle, soit un groupe $\operatorname{cyclo}(C_3-C_7)$ alkyle, soit un groupe $\operatorname{cyclo}(C_3-C_7)$ alkyle, avec un composé de formule $\operatorname{H}_2\operatorname{NC}(\operatorname{NH})\operatorname{N}(R_9)_2$ dans laquelle R_9 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe méthyle pour obtenir un composé de formule (XI)

10

$$(R_9)_2N \longrightarrow R_2$$

$$NH \longrightarrow NH \longrightarrow R_1$$

$$N \longrightarrow N$$

$$C(C_6H_5)_3$$
(XI)

dont on déprotège le noyau imidazole.

7. Procédé de préparation des composés de formule (Ic)

dans laquelle R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié, R_2 représente soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe $\operatorname{cyclo}(C_3-C_7)$ alkyle, soit un groupe $\operatorname{cyclo}(C_3-C_7)$ alkyle (C_1-C_5) alkyle et R_3 représente soit un groupe $\operatorname{-OR}_4$ $(R_4$ étant un groupe $\operatorname{cyclo}(C_3-C_7)$ alkyle, $\operatorname{cyclo}(C_3-C_7)$ alkyle (C_1-C_5) alkyle, phényle, phényl (C_1-C_6) alkyle ou hétéroaryle), soit un groupe $\operatorname{-O}(\operatorname{CH}_2)_n\operatorname{NR}_5R_6$, soit un groupe $\operatorname{-NR}_5R_6$, soit un groupe $\operatorname{-NR}_5R_6$, soit un groupe $\operatorname{-NR}_5(\operatorname{CH}_2)_n\operatorname{NR}_6R_7$ (R_5, R_6, R_7) et n étant tels que définis dans la revendication 1),

soit un groupe —N
$$X$$
 X étant choisi parmi les $(CH_2)_m$

atomes d'oxygène et de soufre et les groupes -CHR $_8$, -NR $_8$, -SO- et -SO $_2$ - et R $_8$ et m étant tels que définis dans la revendication 1, procédé caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (VIII)

5

10

dans laquelle R représente un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, R_1 représente soit un atome d'hydrogène, soit un groupe (C_1-C_4) alkyle droit ou ramifié et R_2 représente soit un groupe (C_1-C_6) alkyle droit ou ramifié, soit un groupe (C_3-C_7) alkyle, soit un groupe (C_3-C_7) alkyle, soit un groupe (C_1-C_5) alkyle, en milieu basique et on obtient un composé de formule (IX)

20

HOOC
$$R_2$$

$$NH$$

$$R_1$$

$$N$$

$$C(C_6H_5)_3$$

25

que l'on fait réagir avec un composé de formule R_3H où R_3 est tel que défini précédemment et on obtient un composé de 30 formule (X)

$$O = \begin{pmatrix} R_2 \\ NH \\ R_1 \\ N \\ C (C_c H_c) \end{pmatrix}$$
(X)

dont on déprotège le noyau imidazole.

- 8. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.
- 9. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle 5 contient un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 en association avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte anal Application No

		1017111 301	01200
A. CLASS IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER C07D401/14 C07D40	4	-
According t	o international Patent Classification (IPC) or to both national classification	n and IPC	·
	SEARCHED		
IPC 6	cumentation searched (classification system followed by classification a CO7D A61K	ymbola)	-
Documenta	ion searched other than minimum documentation to the extent that such	documents are included in the fields sea	rched : .
Electronic d	ata base consulted during the international search (name of data base a	and, where practical, search terms used)	
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	·	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevan	nt passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 640 593 A (HOECHST AG) 1 March see abstract; claim 18	h 1995	
A	EP 0 197 840 A (INSERM) 15 October see claim 1	1986	
		·	·
			·
1 to			
Furti	er documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed in	n annex.
"A" docume consid "E" earlier of filing d "L" docume which clatter "O" docume other r "P" docume	nt defining the general state of the art which is not ared to be of particular relevance ocument but published on or after the international area of the may throw doubts on priority claim(s) or a cited to establish the publication date of another or or other special reason (as specified) The referring to an oral disclosure, use, exhibition or seans of published prior to the international filing date but	Italian document published after the inter- or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or the invention. document of particular relevance; the c- cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the do- document of particular relevance; the c- cannot be considered to involve an document is combined with one or in ments, such combination being obvior in the art. document member of the same patent	the application but sory underlying the laimed invention be considered to current is taken alone samed invention ventive step when the ris other such docurs to a person skilled
	ctual completion of the international search September 1998	Date of mailing of the international sea	ron report
	Lailing acdress of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer De Jong, B	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

sformation on patent family members

Inter nai Application No
PCT/FR 98/01288

Patent document cited in search repo		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0640593	Α	01-03-1995	DE	4325822 A	02-02-1995
			ĀT	161532 T	15-01-1998
			AU	677337 B	17=04-1997
			AU	6881194 A	09-02-1995
			CA	2129159 A	01-02-1995
			DE	59404874 D	05-02-1998
			DK	640593 T	27-04-1998
			ES	2112453 T	01-04-1998
			FI	943548 A	01-02-1995
	•		GR	3025798 T	31-03-1998
			HU	68031 A,B	29-05-1995
			JP	7089938 A	04-04-1995
			NO	942837 A	01-02-1995
			NZ	264117 A	21-12-1995
		•	US	5719169 A	17-02-1998
EP 197840	Α	15-10-1986	FR	2579596 A	03-10-1986
			JP	2033924 C	19-03-1996
			ĴР	7068239 B	26-07-1995
		•	ĴΡ	61267574 A	27-11-1986
			US	4707487 A	17-11-1987

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der: 3 internationale No
PCT/FR 98/01288

<u> </u>		
A. CLASSI CIB 6	EMENT DE L'ORJET DE LA DEMANDE C07D401/04 A61K31/415 C07D401/	14
Salon to etc	sessibation internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classific	postion no Magnia et la CIP
	NES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE	auun nauotrie et ia Cid
Documenta	tion minimale consultée (système de classification suivi des symboles o	de classement)
CIB 6	C07D A61K	
Documenta	tion consultée autre que la documentationminimate dans la mesure ou	ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche
Base de do	nnées électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche
utilisés)	·	
C. DOCUM	ENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS	
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication c	des passages pertinents no. des revendications visées
A	EP 0 640 593 A (HOECHST AG) 1 mars voir abrégé; revendication 18	s 1995
Α .	EP 0 197 840 A (INSERM) 15 octobre voir revendication 1	∍ 1986
	·	
•		
		<u> </u>
Votr	la suite du cadre C pour la finde la liste des documents	Les documents de familles de brevets sont indiquésen annexe
Catégories	s spéciales de documents cités:	l' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la
consid	ent définissant l'état général de latechnique, non léré comme particulièrement partinent	date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
ou apr		K° document particulièrement pertinant; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité
priorité	nt pouvant jeter un doute sur une revendcation de i ou cité pour déterminer la date depublication d'une sitation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)	inventive par rapport au document considéré isolément f" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée
O" docume une ex	ent se référant à une divuigation oraie, à un usage, à position ou tous autres moyens	ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieure autree documents de même nature, cette combination étant évidente
P" docume postári	nt publié svant la date de dépôtintemational, mais eurement à la date de priorité revendiquée	pour une personne du métier 3° document qui fait partie de la même familiede brevets
ate à laque	alle la recherche internationale a étéeffectivement achavée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
14	4 septembre 1998	21/09/1998
om et adre	ese postale de l'administrationchargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rilswiik	Fonctionnaire autorisé
	NL -2200 nV NJSWIK Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	De Jong, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs and membres de familles de brevets

PCT/FR 98/01288

	Document brevet cité au rapport de recherche			embre(s) de la ille de brevet(s)	Date de publication
EP 0640593	Α	01-03-1995	DE	4325822 A	02-02-1995
			AT	161532 T	15-01-1998
			AU	677337 B	17-04-1997
			AU	6881194 A	09-02-1995
			CA	2129159 A	01-02-1995
			DE	59404874 D	05-02-1998
			DK	640593 T	27-04-1998
			ES	2112453 T	01-04-1998
			FI	943548 A	01-02-1995
			GR	3025798 T	31-03-1998
			HU	68031 A,B	29-05-1995
			JP	7089938 A	04-04-1995
			NO	942837 A	01-02-1995
			NZ	264117 A	21-12-1995
			US	5719169 A	17-02-1998
EP 197840	Α	15-10-1986	FR	2579596 A	03-10-1986
			JP	2033924 C	19-03-1996
			JP	7068239 B	26-07-1995
			JP	61267574 A	27-11-1986
			US	4707487 A	17-11-1987